

СТАНОВИЩЕ

от Проф. д-р Лазар Желев Славов, дм

Катедра „Анатомия, хистология и ембриология”, Медицински университет - София

член на научно жури съгласно Заповед на Ректора на МУ – Плевен

№ 1515/ 30.05.2023 г.

на дисертационния труд на д-р Велизар Стефанов Шиваров, докторант на самостоятелна подготовка в Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“, Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен, на тема:
"ИМУНОГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА JAK2 V617F- ПОЛОЖИТЕЛНИТЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗИИ", с научни ръководители - Доц. д-р Иван Гигов, дм и Доц. д-р Бисер Борисов, дм, за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Хематология и преливане на кръв“, шифър 03.01.39, професионално направление 7.1.Медицина.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертацията на д-р Велизар Шиваров е посветена на търсене на доказателства за ролята на имунната система при развитието на миелопролиферативни неоплазии на ниво хемопоетична стволова клетка. За целта е използвана комбинация от статистически и биоинформативни методи за сравнение на данни от пациенти с JAK2 V617F+ миелопролиферативни неоплазии от Българската популация и серия от данни от гена експресия при пациенти, клетъчни култури и експериментални животни. Въпросът за медираната от имунната система рестрикция на онкогенезата е един интересен от теоретична гледна точка въпрос в човешката биология и патология с практическа насоченост в областта на хематологията, имунологията и раковата биология. Използваните подходи за разглеждане на този въпрос в дисертационния труд отговарят на съвременното ниво на науката и показват задълбочените познания и аналитични умения на дисертанта не само в областта на хематологията, но и в областта на цитологията, патологията, имунологията, генетиката, статистиката и биоинформатиката. Не на последно място трудът има не само теоретична, но и практическа стойност, защото както дисертантът посочва, познаването на ролята на имуногенетичните фактори (и по-специално на HLA-системата) може да спомогне за разработването на нови прогностични и имунотерапевтични подходи при тези заболявания.

Структура на дисертационния труд

Трудът е представен на 136 страници и включва: титулна страница и общи части (съдържание, списък на фигури и таблици, използвани съкращения) – 10 стр., Увод – 3 стр.; Състояние на проблема с формулиране на изследователски въпроси – 32стр., Цел и задачи - 1 стр.; Материали и методи – 6 стр.; Резултати– 23 стр.; Обсъждане – 14 стр., Заключение и основни изводи – 1 стр.; Приноси – оригинални и с потвърдителен характер - 1 стр., Приложения – 18 стр., Библиография – 21 стр., Декларация за оригиналност – 1 стр., Публикации – 1 стр. Дисертацията е онагледена с 34 фигури, и 20 таблици. Библиографията съдържа 318 заглавия на английски език.

Оценка на дисертационния труд с критични бележки

Първоначалната оценка на дисертацията показва съотношение между основните части, което отговоря на типа на извършените анализи и тяхното разделяне съгласно логиката на научното изложение, характерно за съвременните оригинални публикации. Прави впечатление, че изследователският въпрос е много ясно онагледен чрез Фиг. 13, която пряко кореспондира с Фиг. 34, обобщаваща резултатите от труда и тяхната интерпретация. Това доказва, че проведените изследвания и целия труд са пример не за конвенционално дескриптивно проучване, а за т.нар. изследване, ръководено от изследователска хипотеза („hypothesis-driven research“). Подобни проучвания имат голяма стойност както във фундаменталната, така и в транслационната и клинична наука и показват задълбочено познаване на съответния проблем и на неразрешените въпроси свързани с него. Освен това, такива научни проучвания позволяват по-ефективно изразходване на финансовите средства, понякога твърде лимитирани. Силно впечатление прави и факта, че уводната част и обсъждането са структурирани около теоретични постановки относно биологията на рака, отразени в собствените публикации на дисертанта. Фигурите и приложените таблици дават пример за това как големи обеми от данни могат да бъдат синтезирани до малък на брой фигури, които да водят до точни и директни изводи.

Оценка на приносите на дисертационния труд

В настоящата дисертация, въз основа на комбинация от популационно-генетични, биоинформативни и статистически анализи на генната експресия са получени доказателства за възможна медирана от HLA клас I молекулите редакция на ранната онкогенеза при JAK2 V617F+ миелопролиферативни неоплазии. Този труд

представлява едно от първите доказателства за имунна редакция при миелопролиферативни неоплазии. Тези данни и изводи са важни не само от теоретична гледна точка, но повдигат и много други интересни въпроси от практическата клинична работа. Най-важният от тях е как тези познания да се използват за разработване на имунотерапевтични подходи при миелопролиферативни неоплазии или да бъдат използвани като предиктивни маркери при сега съществуващите видове терапия.

Оценка на публикациите по дисертационния труд

По темата на дисертацията са представени 3 пълнотекстови публикации в международни списания, които са индексирани в Web of Science и имат импакт-фактор. Всички публикации в списания имат и откриваеми международни цитирания. Във всички публикации д-р Шиваров е кореспондиращ автор, което показва неговата висока компетентност в анализа и представянето на данните, както и експертните му умения в процеса на публикуване. Д-р Шиваров е представил и една глава от книга, в която е самостоятелен автор. Книгата е издадена от водещото международно издателство Springer Nature. Представени са и 3 резюмета от международни научни прояви в страната и чужбина, съдържащи части от резултатите в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Велизар Стефанов Шиваров проучва интересна и важна от теоретична и практическа гледна точка тематика в хематологията. В представената дисертация ясно проличава задълбочената теоретична подготовка на докторанта, умението му да борави с разнообразни съвременни аналитични методики, както и да представя в обобщен вид получените резултати и тяхната интерпретация.

Въз основа на гореизложеното, давам своята **позитивна оценка** и препоръчвам на членовете на Научното жури **да присъди** образователната и научна степен „Доктор” на д-р Велизар Стефанов Шиваров в докторската програма по „Хематология и преливане на кръв“.

13.06.2022 г.
гр. София

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Проф. д-р Лазар Желев Славов, дм

STANDPOINT

by Prof. Dr. Lazar JeleV Slavov, MD, PhD

Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University - Sofia
member of the scientific jury according to the Order of the Rector of the MU - – Pleven

No. 1515/30.05.2023

of the dissertation of Dr. Velizar Stefanov Shivarov, PhD student in independent training at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, on the topic: "IMMUNOGENETIC ASPECTS IN THE PATHOGENESIS OF JAK2 V617F-POSITIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIAS", with scientific supervisors - Assoc. Prof. Dr. Ivan Gigov, MD, PhD and Assoc. Prof. Dr. Biser Borisov, MD, PhD, for acquiring the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Hematology and blood transfusion", cipher 03.01.39, professional field 7.1. Medicine.

Relevance of the theme and appropriateness of the set goals and objectives

Dissertation of Dr. Velizar Shivarov is dedicated to seeking evidence of the role of the immune system in the development of myeloproliferative neoplasia at the level of hemopoietic stem cell. For this purpose, a combination of statistical and bioinformatics methods is used to compare data from patients with JAK2 V617F+ myeloproliferative neoplasia from the Bulgarian population and a series of data from gene expression in patients, cell cultures and experimental animals. The question of immune-mediated restriction of oncogenesis is a theoretically interesting issue in human biology and pathology with a practical focus in the fields of hematology, immunology and cancer biology. The approaches used to address this issue in the dissertation correspond to the current level of science and show the in-depth knowledge and analytical skills of the dissertant not only in the field of hematology, but also in the field of cytology, pathology, immunology, genetics, statistics and bioinformatics. In addition, the work has not only theoretical but also practical value, because as the dissertant points out, knowledge of the role of immunogenetic factors (and in particular the HLA-system) can help to develop new prognostic and immunotherapeutic approaches in these diseases.

Structure of the dissertation

The work is presented on 136 pages and includes: cover page and common parts – 10 pages, Introduction – 3 pages; State of the problem with the formulation of a research question – 32 pages, Tasks and objectives – 1 page; Materials and methods — 6 pages; Results– 23 pages; Discussion — 14 pages, Conclusions — 1 page; Contributions — 1 page, Annexes — 18 pages, Bibliography — 21 pages, Declaration of originality — 1 page, Publications — 1 page. The dissertation is illustrated with 34 figures and 20 tables. The bibliography contains 318 titles, all in English.

Evaluation of the dissertation with critical notes

The initial evaluation of the dissertation shows a ratio between the main parts, which corresponds to the type of analyses carried out and their division according to the logic of the scientific exposition typical of modern original publications. It is noteworthy that the research question is very clearly illustrated by Fig. 13, which directly corresponds to Fig. 34, summarizing the results of the work and their interpretation. This proves that the conducted research and all the work are an example not of a conventional descriptive study, but the so-called. Hypothesis-driven research. It is precisely such studies that are of greatest value in both fundamental and translational and clinical science and show a thorough knowledge of the problem involved and of the unresolved issues in relation to it. In addition, such studies allow more efficient spending of limited funds for carrying out scientific research. A strong impression is also made by the fact that the introductory part and the discussion are structured around the dissertant's own theoretical publications on the biology of cancer. In addition, the figures and attached tables are actually an example of how large volumes of data can be synthesized into a small number of figures that lead to accurate and direct conclusions.

Evaluation of thesis contributions

In the present dissertation, based on a combination of population-genetic, bioinformatics and statistical analyses of gene expression, evidence was obtained for possible HLA class I mediated redaction of early oncogenesis in JAK2 V617F+ myeloproliferative neoplasia. This work is one of the first evidences of immune editing in MPN. These data and conclusions are important not only from a theoretical point of view, but also raise many other interesting questions from a

practical point of view. The most important of these is how to use this knowledge to develop immunotherapeutic approaches in MPN or to be used as predictive markers in existing types of therapy.

Evaluation of publications realated to dissertation

On the topic of the dissertation are presented 3 full-text publications in international journals, which are indexed in Web of Science and have an impact factor. All the publications have international citations. In all publications, Dr. Shivarov is a corresponding author, which proves his high competence in analyzing and presenting research data and his expert level in scientific writing. Dr. Shivarov has also authored a book chapter, published by the leading international publishing house Springer Nature. There are 3 abstracts from international scientific events in the country and abroad, presenting parts of the results in the dissertation.

CONCLUSION

The dissertation of Dr. Velizar Stefanov Shivarov explores an interesting and important theoretical and practical topic in hematology. The presented dissertation clearly shows the in-depth theoretical knowledge of the doctoral student, his ability to use a variety of modern analytical methodologies, as well as to present in a summarized form the results obtained and their interpretation.

Based on the above, I give my **positive assessment** and recommend to the members of the Scientific Jury to vote **positively** and to **award** the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Velizar Stefanov Shivarov in the doctoral program in "Hematology and Blood Transfusion".

13.06.2023 г.

Sofia

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Prof. Dr. Lazar Jevlev Slavov, MD, PhD